

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1938

N°

198

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

ANDRÉ-LUCIEN-ALBERT MATHIEU

Né le 16 Mars 1912 à Paris



La Chimiothérapie des Tuberculoses Chirurgicales

par le

Trimethoxy-Dioxy-Oxotritane

Président de Thèse : M. OMBRÉDANNE, Professeur



PARIS

IMPRIMERIE FÉLIX CARBONNEL

31, RUE SAINT-ANTOINE

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1938

N°

THÈSE
POUR
LE DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'Etat)

PAR
ANDRÉ-LUCIEN-ALBERT MATHIEU

Né le 16 Mars 1912 à Paris

La Chimiothérapie des
Tuberculoses Chirurgicales
par le
Trimethoxy-Dioxy-Oxotritane

Président de Thèse : M. OMBRÉDANNE, Professeur

PARIS
IMPRIMERIE FÉLIX CARBONNEL
31, RUE SAINT-ANTOINE

LE DOYEN..... TIFFENEAU

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIÈRE.
Physiologie	LÉON BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	Robert DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	ABRAMI.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
Clinique médicale	LOEPER.
	CARNOT.
	CLERC.
	Matcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'en- céphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
Clinique chirurgicale	CUNÉO.
	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
	LENORMAND.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	MARION.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
	LÉVY-SOLAL.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	M. VILLARET.
Clinique de la Tuberculose	BEZANÇON.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Clinique cardiologie	LAUBRY.
Clinique d'Assistance Médico-sociale	CROUZON.
Professeurs sans chaire	HOVELACQUE.
	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.	MM.
AMELINE Pathologie chirurgicale	LANTUÉJOL . . . Obstétrique.
BARIÉTY Pathologie médicale.	LAROCHE (Guy) . Pathologie médicale.
BÉNARD (Henri) . Pathologie médicale.	LAVIER Parasitologie.
BERNARD (Etienne) . Pathologie médi- cale.	LELONG Pathologie médicale.
BESANÇON (Justin) . Hydrologie.	LEMAIRE Pathologie expérimen- tale.
BOULIN Pathologie médicale.	LEVEUF Pathologie chirurgicale
BULLIARD Histologie.	M ^{lle} LÉVY Pharmacologie.
CATHALA Pathologie médicale.	LÉVY-VALENSI . . Neurologie et Psychiâ- trie.
CHEVALLIER . . . Pathologie médicale.	MÉNÉGAUX Pathologie chirurgicale
COSTE Pathologie médicale.	MOLLARET Pathologie médicale.
DOGNON Physique.	MOREAU Pathologie médicale.
FEY Urologie.	MOULONGUET . . . Pathologie chirurgicale
FUNCK Pathologie chirurgicale	MOUQUIN Pathologie médicale
GALLIARD Parasitologie.	PETIT-DUTAILLIS . Pathologie chirur- gicale.
GASTINEL Bactériologie.	PIÉDELIEVRE . . . Médecine légale.
DE GAUDART D'ALLAINES . . . Pathologie chirurgicale.	PORTES Obstétrique.
GAYET Physiologie.	RENARD Ophtalmologie.
DE GENNES Pathologie médicale.	RICHET Physiologie.
GIROUD Histologie.	SANNIÉ Chimie biologique.
HAGUENAU Pathologie médicale.	SÉNÈQUE Pathologie chirurgicale
HALPHEN Oto-rhino-laryngologie	TROISIER Pathologie expérimen- tale.
HAZARD Pharmacologie.	TURPIN Pathologie médicale
HUGUENIN Anatomie pathologique	VIGNES Obstétrique.
JOANNON Hygiène.	WILMOTH Pathologie chirurgicale
LACOMME Obstétrique.	

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.	MM.
ALGLAVE Pathologie chirurgicale	LARDENNOIS . . . Pathologie chirurgicale
BUSQUET Pharmacologie.	LE LORIER Obstétrique.
CHAILLEY-BERT . . Physiologie.	SCHWARTZ Pathologie chirurgicale
GUÉNIOT Obstétrique.	VAUDESCAL Obstétrique.
HEITZ-BOYER . . . Pathologie chirurgicale	

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.		MM.
ALAJOUANINE	} Clinique médicale.	BASSET
AUBERTIN		BROcq
BRULÉ		CADENAT
CHABROL		GATELIER
DONZELOT		MOURE
DUVOIR		QUENU
LIAN		VELTER
PASTEUR - VAL- LERY-RADOT		
SÉZARY		

MM.	
ECALLE	} Clinique obstétricale.
METZGER	

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé	Education physique.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 Décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans des dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PERE ET A MA MERE

*en reconnaissance de tout ce qu'ils ont fait
pour moi.*

en témoignage de ma profonde affection.

A MA TANTE ET MARRAINE

en témoignage de mon affection.

A MES AMIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR OMBREDANNE

Professeur de clinique chirurgicale infantile
à la Faculté de Paris.

Membre de l'Académie de Médecine.

Commandeur de la Légion d'Honneur

*avec l'expression de ma vive gratitude pour le
grand honneur qu'il m'a fait en acceptant de
présider cette thèse.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR FEVRE

Chirurgien des Hôpitaux de Paris.

Chevalier de la Légion d'Honneur.

*qui m'a apporté son aide bienveillante au
cours de mon travail.*

Témoignage respectueux et reconnaissant.

A MONSIEUR LE DOCTEUR M. LANCE
Assistant d'orthopédie à l'Hôpital des Enfants-Malades.

A MONSIEUR LE DOCTEUR PETIT
Chirurgien assistant à l'Hôpital Bretonneau.

A MONSIEUR LE DOCTEUR JUDET
Chef de clinique chirurgicale à la Faculté.

A MONSIEUR LE DOCTEUR STERIN
Chef de clinique chirurgicale à la Faculté.

A MONSIEUR LE DOCTEUR BRISARD
Assistant d'orthopédie à l'Hôpital Saint-Joseph
*qui ont bien voulu me confier quelques-unes
de leurs observations.*
Témoignage de ma reconnaissance.

A MONSIEUR LE DOCTEUR CARLE ROEDERER
Chef du Service d'Orthopédie de l'Hôpital Saint-Michel.
*que j'ai eu l'honneur d'assister, pendant mon
internat, à sa consultation d'orthopédie de
l'Asile National des Convalescents.*
Hommage respectueux.

A MONSIEUR LE DOCTEUR R. DUCROQUET
Chargé du Service d'Orthopédie
de l'Hôpital des Enfants-Assistés.
*qui me donna les premiers éléments d'ortho-
pédie dans le service du Professeur Agrégé
Mondor à l'Hôpital Bichat.*
Hommage respectueux.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR OCTAVE CROUZON

Professeur d'assistance médico-sociale
à la Faculté de Médecine.

Membre de l'Académie de Médecine.
Médecin de l'Hospice de la Salpêtrière.

*Hommage respectueux et reconnaissant pour
la bienveillance qu'il m'a toujours accordée.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR GASTON PARTURIER

de la Faculté Catholique de Lille.

*dont les conseils m'ont encouragé au cours de
mes études.*

Témoignage de ma reconnaissance.

A MONSIEUR LE DOCTEUR JACQUES MIALARET

Ancien interne médaille d'or des Hôpitaux de Paris.

Chef de clinique chirurgicale.

Prosecteur à la Faculté de Médecine.

*en remerciement de l'enseignement que j'ai
reçu de lui dans les pavillons de dissection de
la Faculté et dans les hôpitaux, de l'aide et des
conseils qu'il m'a apportés au cours de mes
études, de l'amitié qu'il n'a jamais cessé de
me témoigner.*

Hommage reconnaissant.

A MONSIEUR LE DOCTEUR YVES HELIE

Assistant d'électro-radiologie de l'Hôpital Laënnec.

Expert près le Tribunal de la Seine.

Secrétaire Général de la Société Française d'Electrothérapie
et de Radiologie.

*qui m'a guidé et conseillé au cours de mes
études.*

Témoignage de ma gratitude.

A MES MAITRES
DANS LES HOPITAUX DE PARIS

MONSIEUR LE PROFESSEUR CUNEO

MONSIEUR LE PROFESSEUR CARNOT

MONSIEUR LE DOCTEUR SAINTON

*avec toute ma gratitude pour la sympathie
qu'il m'a toujours témoignée, l'aide et les
conseils qu'il m'a prodigués au cours de mes
études, l'enseignement clinique que j'ai reçu
de lui.*

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ MONDOR

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ LEVY-VALENSI

MONSIEUR LE DOCTEUR GRENET

MONSIEUR LE DOCTEUR DEVRAIGNE

MONSIEUR LE PROFESSEUR LEMIERRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR GOUGEROT

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ ALAJOUANINE

Hommage très respectueux.

A MES MAITRES DE L'ASILE NATIONAL DES CONVALESCENTS

MONSIEUR LE DOCTEUR LEVY
Médecin-Chef (in mémariam).

MONSIEUR LE DOCTEUR BERTHOUMEAU
Médecin-Chef.

MONSIEUR LE DOCTEUR OURY
Médecin-Chef.

MONSIEUR LE DOCTEUR REBUFFEL
Chef du service de radiologie.

MONSIEUR LE DOCTEUR PREAUT
Chef du service de physiothérapie.

MONSIEUR LE DOCTEUR NIDERGANG
Stomatologiste.

Hommage reconnaissant pour l'enseignement qu'ils m'ont donné au cours de mon internat.

A MONSIEUR PHILIPPE DUMESNIL
Docteur ès-sciences, Pharmacien-Chef de l'Asile.
en reconnaissance de l'excellent accueil qu'il m'a toujours réservé dans ses laboratoires.

A MONSIEUR LE DIRECTEUR DE L'ASILE NATIONAL DES CONVALESCENTS

A MONSIEUR ANDRÉ GOURDIN
Ancien Directeur de l'Asile
Directeur de l'Etablissement Thermal d'Aix-les-Bains.
en souvenir de la bienveillante amitié qu'il m'a toujours témoignée.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ
JUSTIN-BESANÇON
Médecin des Hôpitaux.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ SENEQUE
Chirurgien des Hôpitaux.

A MONSIEUR LE DOCTEUR J.-CH. BLOCH
Chirurgien des Hôpitaux.

A MONSIEUR LE DOCTEUR SOUPAULT
Chirurgien des Hôpitaux.

A MONSIEUR LE DOCTEUR ANDRÉ SICARD
Chirurgien des Hôpitaux.

A MONSIEUR LE DOCTEUR RAVINA
Accoucheur des Hôpitaux.

*en remerciement de l'enseignement que j'ai
reçu d'eux dans les Hôpitaux de Paris et de
la sympathie qu'ils ont bien voulu me
témoigner.*

A TOUS MES MAITRES
DE LA FACULTE DES SCIENCES DE PARIS

A TOUS MES MAITRES
DE LA FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

A MES CAMARADES D'ÉTUDES
DE LA FACULTÉ DES SCIENCES,
DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DES HOPITAUX DE PARIS

A MES CAMARADES D'INTERNAT

A MONSIEUR LE DOCTEUR RENÉ ECK

en souvenir de nos études médicales.

A MONSIEUR LE DOCTEUR MAURICE GABAI

Chirurgien-Dentiste lauréat de l'Ecole Dentaire de Paris.

Témoignage de notre amitié.

A MES ANCIENS PROFESSEURS DU LYCÉE ROLLIN

A MES CAMARADES DE L'ASSOCIATION AMICALE
DES ANCIENS ÉLÈVES DE SAINTE-BARBE-ROLLIN

INTRODUCTION

La conception d'EHRlich, qui, ayant remarqué que l'on employait en histologie des substances colorantes se fixant électivement sur tel ou tel micro-organisme, pensa qu'il serait peut-être possible de découvrir des substances chimiques qui se fixant sur les parasites les détruiraient tout en respectant l'organisme qui en est porteur, a donné naissance à la chimiothérapie.

Les succès de celle-ci dans le traitement de la syphilis, de la gonococcie, des streptococcies, etc., ont été tels que l'on peut dire que la médecine passe de nos jours par la phase « chimiothérapique ». Il était logique que la tuberculose, objet des préoccupations constantes des médecins du monde entier, suggère des travaux dans la voie chimiothérapique.

Le Professeur Agrégé Charles SAILER, chirurgien de Budapest, à la suite de cas de tuberculoses vertébrales survenant dans un milieu médical auquel il s'intéressait, travaillait depuis quinze ans, avec l'aide de chimistes éminents, à isoler un produit actif dans le traitement médical des tuberculoses dites « chirurgicales » ou « extra-pulmonaires ».

Son point de départ était d'une part la croyance populaire en Hongrie (pays où l'on voit de nombreux

cas de tuberculoses chirurgicales) qui admet que les feuilles de noyer contiennent un principe actif dans le traitement de la tuberculose et d'autre part les expériences qu'il avait faites sur les conseils du Professeur DE VÉREBELY et du Docteur MULLER, d'injections intra-musculaires d'un mélange de gaiacol et d'iodoforme qui paraissait avoir une certaine action dans le traitement des tuberculoses, mais extrêmement douloureux.

A la suite de travaux chimiques, effectués par le Docteur WOLF notamment, il a été procédé à l'extraction, puis à la synthèse d'une substance qu'il appartenait à la clinique de juger active: le trimethoxy-dioxy-oxotritane.

A Budapest, l'efficacité de ce produit semble admise dans les principaux services hospitaliers, en particulier ceux du Professeur DE VÉREBELY et du Professeur agrégé Charles SAILER.

La liaison existant entre ces services et le service du Professeur OMBRÉDANNE à Paris, nous a permis de disposer de la nouvelle substance médicamenteuse parallèlement avec eux et de l'expérimenter depuis dix mois environ.

Etant donné l'extrême circonspection avec laquelle nous nous sommes engagés dans cette voie nouvelle, le nombre limité des malades que nous avons traités avec une extrême prudence, le laps de temps relativement court sur lequel s'étend notre expérimentation qui porte sur des affections particulièrement chroniques dont le cycle habituel se déroule sur de longs mois, ce ne sont pas des résultats définitifs que nous apportons dans ce travail, mais seulement l'impres-

sion favorable que nous a donné ce nouvel agent thérapeutique.

Nous apporterons également dans ce travail les indications posologiques que nous ont fournies nos tâtonnements de la première heure, les indications thérapeutiques de ce produit, les réflexions que nous ont suggérées l'interprétation des résultats, afin de faciliter la tâche de ceux qui, venant après nous, voudront travailler à son étude. Si un jour l'évolution des tuberculoses chirurgicales peut être améliorée par les travaux de ces chercheurs, nous estimerons que le jalon que nous avons semé aujourd'hui n'aura pas été complètement inutile.

LE TRIMETHOXY-DIOXY-OXOTRITANE

Le trimethoxy-dioxy-oxotritané, résultant de recherches chimiques poursuivies pendant de nombreuses années est un nouveau produit synthétique, matière colorante organique cristalline de couleur rouge foncé.

Nous laisserons de côté dans ce travail consacré à la clinique la partie pharmacologique. Néanmoins, il nous semble bon d'indiquer quelles sont les présentations de ce produit que nous avons employé et quelle en est la posologie.

Lé trimethoxy-dioxy-oxotritane est employé sous forme de dragées, d'ampoules et de pommade.

Une dragée renferme 0 gr. 15 de substance.

Les ampoules sèches contiennent la substance en combinaison avec du bisulfite de soude à la dose de 0 gr. 30.

La pommade, à base de lanoline, est à 5 %.

TOXICITÉ

Le trimethoxy-dioxy-oxotritane aux doses thérapeutiques que nous indiquons plus loin est absolument dépourvu de toxicité.

Pour le lapin, la dose mortelle administrée par voie intra-veineuse est de 0 gr. 30 par kilogramme

de poids de l'animal, par voie buccale de plus de 2 gr. par kilogramme.

Le trimethoxy-dioxy-oxotritane administré *per os* ou par injection est éliminé dans les urines dont la couleur devient rouge foncé (parfois violette). On doit en prévenir le malade afin qu'il ne croit pas à une hématurie.

En pratique l'intensité de cette coloration est fort variable, très nette en certains cas, à peu près nulle en d'autres. Elle peut présenter des variations nettes suivant les jours considérés, suivant les différentes mictions.

Dans l'observation que nous présentons sous le N° 14, il nous a semblé que l'élimination s'était également faite au niveau de la lésion, le pus retiré par ponction ayant absolument la couleur du produit, différente de celle du sang pour un observateur attentif. Malgré cela, nous ne pouvons l'affirmer car il nous a malheureusement été impossible alors de faire vérifier cette supposition par un chimiste.

La possibilité de cette élimination locale en certains cas est encore suggérée par la coloration au niveau de certains orifices de fistules alors que le médicament avait été absorbé uniquement par voie buccale.

Dans les 24 heures qui suivent l'administration, 80 % environ de la dose administrée se retrouve dans les urines ; le reste est éliminé dans les 48 heures qui suivent : il n'y a aucune accumulation et le produit est absolument inoffensif pour le rein.

Chez des animaux soumis à un traitement de longue durée et sacrifiés aux fins d'autopsie on n'a retrouvé aucune altération organique.

RÈGLES POSOLOGIQUES ET CONDUITE GÉNÉRALE DU TRAITEMENT

On emploie en général les dragées et les ampoules. Dans les manifestations cutanées de la tuberculose, laissées de côté dans ce travail, ainsi que dans les cas compliqués par la formation de fistules on adjoint à ces voies d'introduction le traitement local à la pommade et à la solution injectable.

Pour le traitement combiné par dragées et ampoules on pratique tous les deux jours une injection intra-veineuse d'une ampoule en procédant comme suit :

On dissout la poudre contenue dans les ampoules de trimethoxy-dioxy-oxotritane à l'aide d'ampoules de 5 cc. d'eau bi-distillée de la façon suivante : On ouvre les deux ampoules, on aspire dans une seringue de 5 cc. environ 4 cc. d'eau bi-distillée que l'on projette dans l'ampoule sèche. On maintient ensuite celle-ci quelques instants dans l'eau bouillante ou sur la flamme Bunsen en amenant la solution à une température d'environ 70°. Il est absolument nécessaire que toutes les particules solides soient dissoutes, sinon l'on risque des effets de choc. Donc, au besoin, on accélère la mise en solution en aspirant dans la seringue et en reprojettant dans l'ampoule plusieurs fois de façon à ce que le jet atteigne les quantités de poudre encore non dissoutes. On refroidit en trempant l'ampoule dans l'eau froide et on pratique l'injection. Celle-ci ne devra jamais être faite à jeun.

La cure doit être poursuivie suivant les cas, pendant 3 mois environ en donnant les jours où l'on ne fait pas l'injection quatre dragées à la fois le matin au cours du petit déjeuner.

Si la première cure n'a pas amené une amélioration ou la guérison, on la répète suivant la nécessité une ou plusieurs fois.

D'ailleurs, après avoir franchi la première étape de ce traitement, on peut, suivant l'amélioration constatée, renoncer aux piqûres et ne continuer que par voie buccale en donnant chaque matin 6 dragées. Mais il faut s'assurer par la couleur des urines et par l'examen des selles que les dragées sont bien assimilées et ne quittent pas l'intestin non digérées.

Chez les enfants, et donc dans la majeure partie de nos observations, nous avons utilisé essentiellement l'administration par voie buccale, qui nous a paru plus simple et dont l'efficacité nous a semblé égale à celle des injections.

D'autre part, la durée du traitement a souvent été poursuivie de longs mois, sans pause, tant que ce traitement paraissait efficace.

Les doses de dragées ont été poussées chez des adultes jusqu'à 8 par jour sans inconvénient.

INCIDENTS

AU COURS DU TRAITEMENT PER OS

Parfois, et notamment chez des malades anacides ou hypoacides, les dragées occasionnent de la diarrhée;

on peut remédier à cet inconvénient en administrant la solution suivante :

Pepsine	5 gr.
Acide chlorhydrique dilué ..	2 gr.
Eau distillée	q. s. ^e p. 200 cc.

à prendre 1 cuillerée à soupe 3 fois par jour, au cours des repas.

Dans les cas rebelles on limitera le traitement pendant la durée de la diarrhée aux seules injections.

La solution injectée par mégarde à côté de la veine n'entraîne pas de nécrose ; une petite infiltration peut se produire, qu'on fera cesser par des compresses froides.

EMPLOI DE LA POMMADE

On applique une fois par jour la pommade au trimethoxy-dioxy-oxotritane à la surface atteinte et on l'y maintient pendant 24 heures avec un pansement.

Avant de renouveler l'application on nettoie la peau avec de l'huile d'olive. Chez les sujets qui poursuivent leurs occupations on ne maintient la pommade que pendant la nuit.

Si une sensibilité locale se produit, on n'emploie la pommade jusqu'à la cessation de la réaction que pendant un jour sur deux ; le jour intercalaire, on applique la pommade neutre à l'oxyde de zinc classique.

Certains sujets tolèrent la pommade sur des lésions sans aucune sensation de douleur, mais rien

n'est variable comme la tolérance locale à cette pommade. Certains sujets supportent parfaitement l'application de pommade sur de larges plaies bacillaires; d'autres souffrent de cuissons parfois très vives, lors de l'application soit en surface, soit en injection dans une fistule. Il faut donc savoir essayer la tolérance locale de la pommade pour chaque cas particulier. L'application immédiate de pommade dans des plaies d'abcès péréal débridé a été tolérée une fois, a déterminé dans un autre cas d'atroces douleurs qui ont nécessité le nettoyage de la plaie. Dans ces deux cas, ces débridements d'abcès chez de multifistuleux n'ont pas entraîné de fistule ultérieure à ce niveau.

AUTRES APPLICATIONS DU TRAITEMENT

Dans le canal des fistules on injecte la solution injectable à la dose d'une ampoule tous les deux jours. Si l'on trouve au fond de la fistule un sequestre osseux libre, il faudra l'extirper car en aucun cas le traitement chimiothérapique ne permet de renoncer à certaines interventions chirurgicales accessoires telles qu'ouverture d'abcès, immobilisation d'articulation, ponction de glandes ramollies, etc...

POSOLOGIE INFANTILE

Le traitement des enfants est conduit suivant les méthodes appliquées aux adultes, mais aux doses suivantes :

Ampoules :

aux enfants de	3 ans :	1/6	du contenu de l'ampoule,
—	5	— 1/3	— —
—	10	— 2/3	— —

aux plus de 15 ans : la dose des adultes, soit l'ampoule entière.

<i>Dragées :</i>	par jour,	jusqu'à	3 ans :	1	dragée,
—	—	10	—	2	—
—	—	15	—	3	—

Nous avons toujours eu l'impression, malgré l'extrême réserve que nous nous sommes imposés dans l'emploi du médicament, qu'il était possible et souvent nécessaire de donner *des doses supérieures*, souvent *doubles* de celles ci-dessus indiquées, certains sujets nous ayant paru présenter un « seuil » vis-à-vis de ce médicament, seuil qu'il nous a fallu dépasser pour constater une action certaine de celui-ci, seuil très net dans l'observation que nous donnons sous le nom d'observation N° 10 et qui est, à nos yeux, l'une des plus typiques à cet égard : la petite malade qui présentait un abcès du creux poplité gauche n'avait pas été améliorée par un traitement à la dose de deux dragées (dose correspondante pour cette enfant de 13 ans à celle indiquée plus haut); lorsque nous avons doublé cette dose, nous avons vu apparaître une amélioration considérable en peu de temps. Le seuil peut d'ailleurs s'élever au cours du traitement chez un même malade du fait de l'accoutumance.

POUR LES TOUT PETITS

Aux tout-petits qui se refusent à avaler les dragées on pourra administrer celles-ci pulvérisées dans de la confiture. Si les dragées pulvérisées amènent des vomissements ou des douleurs gastriques, les casser en quatre morceaux seulement. Nous avons actuellement dans le service du Professeur OMBRÉDANNE un cas démonstratif à cet égard chez un petit coxalgique de 20 mois. Sous cette forme cassée, les vomissements ont cessé.

Certains enfants qui ne savent pas avaler, croquent les dragées sans douleurs gastriques ni diarrhées.

Les chimistes recherchent d'ailleurs actuellement une présentation infantile sous forme de liqueur.

NETTOYAGE DES TACHES DE TRIMETHOXY-DIOXY-OXOTRITANE

Nous pensons enfin être utile aux confrères qui désireraient expérimenter ce nouveau produit en signalant que les taches de couleur occasionnées par lui sur les surfaces de peau saine s'enlèvent à l'aide de chlorure de calcium ou d'acide chlorhydrique dilué, en frottant ensuite avec de l'alcool.

Le linge taché par le médicament doit être trempé plusieurs fois de suite dans de l'eau tiède additionnée de soude ; ensuite on pourra le faire bouillir.

INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES

Le trimethoxy-dioxy-oxotritane est indiqué dans tous les cas de tuberculose chirurgicale et c'est l'objet du présent travail d'étudier dès à présent les résultats que l'on peut en attendre.

Il est également indiqué dans les manifestations cutanées de la tuberculose et des travaux sont actuellement en cours sur cette indication.

En ce qui concerne la tuberculose pulmonaire, nous avons jugé opportun, jusqu'à présent, de la considérer comme une contre-indication au traitement, dans la crainte où nous sommes de faire apparaître des réactions focales. Néanmoins des expériences sont en cours en d'autres services pour étudier l'action de ce médicament dans la tuberculose pulmonaire.

Dans les cas d'imprégnation tuberculeuse légère de l'appareil pulmonaire, insuffisante pour faire apparaître une réaction focale importante on pourra tenter avec une extrême prudence le traitement par le trimethoxy-dioxy-oxotritane chez un sujet présentant par ailleurs une tuberculose extra-pulmonaire. C'est ce que nous avons fait dans quelques cas que nous rapportons plus loin où la radiographie pulmonaire avait montré des lésions légères.

Voici les cas dans lesquels le traitement par le trimethoxy-dioxy-oxotritane nous paraît indiqué :

Adénites tuberculeuses à toutes les périodes.

Les adénites accompagnées de symptômes aigus présentent, après quelques semaines de traitement, une régression.

Dans les cas chroniques accompagnés de fonte et de fistule, la guérison se produit en trois mois en moyenne. Dans les cas de fonte, il faut ponctionner mais sans introduire de médicament dans la cavité.

Dans ces cas l'administration du trimethoxy-dioxy-oxotritane se fait suivant les indications générales, en y adjoignant tous les deux jours, dans les canaux des fistules, une injection de la solution injectable.

Tuberculose péritonéale.

Dans la tuberculose péritonéale, le trimethoxy-dioxy-oxotritane permet de renoncer à l'intervention chirurgicale, à condition qu'il n'y ait pas d'altérations irréparables. Sous son action, l'exsudat est à peu près résorbé par le péritoine, les troubles de passage occasionnés par de nouvelles adhérences inflammatoires ne tardent pas à disparaître.

Les fréquentes défécations douloureuses accompagnant la tuberculose intestinale cessent par suite de l'administration du médicament.

L'état général du malade s'améliore assez rapidement.

Le traitement se fait suivant le schéma habituel.

Tuberculose des os et des articulations.

Le trimethoxy-dioxy-oxotritane est indiqué dans les cas de tuberculose osseuse et articulaire ouverte ou fermée ainsi que dans l'hydarthrose articulaire tuberculeuse, les arthrites fongueuses, les manifestations articulaires fistuleuses purulentes, les tubercu-

loses des os plats et tubulaires, les fistules consécutives aux opérations.

Comme dans les autres manifestations, l'emploi précoce du trimethoxy-dioxy-oxotritane dans la tuberculose osseuse et articulaire est d'une importance primordiale. En comparaison avec les méthodes employées jusqu'à maintenant, il amène dans les cas exempts de complications une guérison relativement rapide. Mais même en présence d'abcès et de fistules chez des sujets ayant commencé le traitement dans un très mauvais état, on finit par obtenir la guérison et les amputations peuvent être presque toujours évitées.

En moyenne, le trimethoxy-dioxy-oxotritane semble ramener la durée de la guérison à la moitié à peu près du temps nécessaire à la guérison avec les méthodes employées auparavant. Une certaine immobilisation des os et des articulations atteints est inévitable de même que l'on ne peut pas renoncer aux petites interventions telles qu'ouverture des abcès, enlèvement des séquestres, etc...

On doit en outre avoir recours aux méthodes climatiques et héliothérapiques pour accélérer le processus de guérison qui, malgré tout, est de nature chronique. Et il semble bien que même traitées, les tuberculoses ostéo-articulaires ne s'arrêtent pas en chemin et doivent parcourir leur cycle complet de décalcification, destruction, recalcification, mais elles parcourent ce cycle plus rapidement.

L'influence favorable du trimethoxy-dioxy-oxotritane sur l'hématopoïèse se manifeste dans les cas de tuberculose osseuse et articulaire d'une façon parti-

culièrement accentuée et l'état général des malades ayant commencé le traitement dans une très mauvaise condition physique s'améliore rapidement.

Une réaction focale se produit dans un dixième des cas environ ; celle-ci se manifeste par une recrudescence des symptômes au lieu atteint et cesse d'habitude après quelques jours.

Loin d'être alarmante, la réaction focale permet un pronostic favorable car les lésions prennent à ce moment une allure évolutive de bon augure.

Tuberculose génito-urinaire.

Les formes de tuberculose touchant l'appareil génito-urinaire sont une indication, d'après le Professeur agrégé SAILER, du traitement par le trimethoxy-dioxy-oxotritane. N'ayant pas eu, dans nos observations de cas de tuberculose génito-urinaire ainsi traité, nous ne pouvons pas conclure.

De même, ainsi que nous l'avons dit plus haut, en ce qui concerne les :

Tubercules cutanées,

lupus tuberculeux, tuberculose cutanée verruqueuse. La voie est ouverte aux chercheurs dans ce domaine et il semble, si nous nous rapportons à nos observations N^{os} 30 et 36, que des espoirs peuvent, là également, se fonder sur cette nouvelle indication.

RÉSULTATS OBTENUS A L'ÉTRANGER

Avant d'envisager nos propres observations, nous voudrions rapporter en un très court chapitre, les résultats obtenus par le Professeur agrégé SAILER dans le traitement des tuberculoses chirurgicales par le trimethoxy-dioxy-oxotritane et qui constituent, en somme, les antécédents de notre travail.

Il a traité des tuberculoses ostéo-articulaires à toutes les périodes : début, période d'abcès, période de fistules ;

- des adénopathies bacillaires ;
- des péritonites tuberculeuses ;
- des tuberculoses génitales et rénales ;
- des tuberculoses cutanées.

Des malades ont, par erreur de leur part, absorbé des doses triples de celles qui leur avaient été fixées sans aucun inconvénient.

Un malade présentant un mal de Pott a reçu 245 injections intra-veineuses sans accident.

Sur plus de 1.000 malades traités, aucun décès par le traitement.

Le Professeur agrégé Charles SAILER rapporte que sur 600 cas il n'a eu à déplorer la perte que de trois malades et encore ceux-ci étaient gravement

atteints et sans espoir de guérison : il s'agissait, en effet, chez le premier d'une polysérite bacillaire, chez le second d'une dégénérescence amyloïde, chez le troisième d'une ostéomyélite secondaire.

Les conclusions du Professeur SAILER sont les suivantes :

- Le traitement par le trimethoxy-dioxy-oxotritane dans les tuberculoses ostéo-articulaires réduit le temps de traitement de moitié ;
- Les adénopathies guérissent toujours, en trois mois environ ;
- L'action générale se traduit par une augmentation du nombre des globules rouges et du taux de l'hémoglobine, par une augmentation du poids et une amélioration énorme de l'état général.

Nous verrons que nos observations et l'interprétation de nos propres résultats nous permettent d'affirmer le troisième point de ces conclusions et de dire que, en ce qui concerne les deux premiers points, nous avons l'impression qu'ils sont également exacts, mais que la trop faible durée de notre expérimentation ne nous permet pas de l'affirmer avec assez de preuves formelles à l'appui.

Toutefois, la guérison des adénopathies a parfois dépassé la période de trois mois et, dans un cas, il y a eu une fistulisation.

Ajoutons que l'expérimentation physiologique sur l'animal du trimethoxy-dioxy-oxotritane ne semble pas avoir été très poussée en Hongrie et qu'il y

aurait intérêt, en France, à entreprendre des recherches sur ce point. D'intéressants résultats en découleraient certainement, apportant à la clinique des preuves physiologiques sur lesquelles elle pourrait plus solidement étayer une thérapeutique appropriée à chaque cas.

OBSERVATIONS

Les observations que nous présentons ci-dessous sont dues à l'obligeance de MM. les Docteurs LANCE, FÈVRE, PETIT, JUDET, STÉRIN et BRISARD, assistants du service de M. le Professeur OMBRÉDANNE, à l'Hôpital des Enfants-Malades. Qu'ils veuillent bien trouver ici l'expression de notre vive gratitude.

M. le Docteur BONNEFOY, assistant, chargé du laboratoire de l'Hôpital Pasteur a bien voulu procéder à l'examen de nos prélèvements, nous le prions d'agréer nos sincères remerciements.

Nous pensons utile de donner ci-dessous les détails de technique que M. le Docteur BONNEFOY a bien voulu nous communiquer et qui donnent à ces examens de pus toute la rigueur scientifique nécessaire.

1° Examen direct ;

2° Culture : une petite quantité de pus est broyée, dans un mortier stérile avec de l'acide sulfurique à 15 % additionné de quelques gouttes de tournesol. Après avoir laissé en présence de l'acide une demi-heure, on neutralise par la soude à 30 %. On ensemente aussitôt au milieu de Lowenstein ;

3° Inoculation au cobaye : une autre partie du pus ainsi traitée est injectée dans la cuisse d'un cobaye. Une intra-dermo-réaction à la tuberculine au 20^e jour, répétée s'il y a lieu. L'autopsie est pratiquée. On note les lésions macroscopiques. Un examen microscopique de contrôle est toujours pratiqué.

Nous avons réuni 37 observations dont 7 adénites tuberculeuses cervicales, 3 abcès froids thoraciques, 4 coxalgies, 6 tumeurs blanches du genou et une tumeur blanche du poignet particulièrement démonstrative.

Nous allons en énoncer le texte sous une forme aussi schématique que possible en nous attachant surtout à donner l'impression que nous avons eue quant au résultat du traitement par le trimethoxy-dioxy-oxotritane. Puis, dans un chapitre ultérieur, sous le titre d'« Interprétation des résultats », nous énoncerons les impressions biologiques que ces résultats nous ont suggérées, après quoi nous passerons aux conclusions de cette thèse.

OBSERVATION N° 1. — B... Gisèle, 20 ans.

Adénite cervicale gauche ayant débuté en juillet 1937.

La malade est vue en fin septembre. Elle présente au niveau de sa lésion une ulcération de 35 mm. de long.

On la met à un traitement de quatre dragées de trimethoxy-dioxy-oxotritane par jour.

On revoit la malade fin octobre : l'ulcération est réduite à 12 mm. de long, ne coule presque plus. On continue le traitement.

On revoit la malade fin novembre : l'ulcération est devenue punctiforme. On est en présence d'un excellent résultat.

On décide cependant de continuer le traitement quelque temps pour éviter la réapparition de la lésion.

OBSERVATION N° 2. — M. M..., 38 ans.

Adénite cervicale gauche ayant débuté en août 1937.

Enorme tuméfaction de la région sterno-claviculaire et de la partie gauche du cou avec fistules.

Très mauvais état général.

On soumet le malade au traitement par le trimethoxy-dioxy-oxotritane par injections intra-veineuses et dragées.

L'amélioration est seulement locale pendant les 15 premiers jours du traitement. Au bout de ce temps, une amélioration progressive apparaît et aussi une transformation de l'état général.

On assiste à la fermeture des fistules : il ne persiste qu'une petite fistule d'où un peu de liquide s'écoule de temps en temps après 4 mois de traitement.

Le malade a pu reprendre ses occupations habituelles et mène une vie active. Excellent état général.

Bon résultat.

OBSERVATION N° 3. — B... Alphonse, 14 ans.

Adénite cervicale gauche fistulisée.

Le malade est vu en juin 1937.

On le soumet à un traitement de quatre dragées quotidiennes de trimethoxy-dioxy-oxotritane.

On le revoit en octobre 1937 : l'adénopathie est très diminuée. La fistule ne suppure plus.

Par ailleurs, l'état général qui était plutôt mauvais en juin est devenu excellent. Il faut ajouter que le traitement a été accompagné de vacances au grand air, excellent adjuvant de la cure.

Bon résultat.

OBSERVATION N° 4. — A... Louise, 14 ans.

Adénite cervicale gauche ayant débuté en juillet 1937 par un petit ganglion cervical.

La malade est vue le 19 novembre 1937, soit quatre mois plus tard.

L'adénite est fistulisée.

On la met à quatre dragées de trimethoxy-dioxy-oxotritane par jour. On la revoit le 11 janvier 1938. Le traitement a été très bien supporté.

La fistule est tarie, la masse ganglionnaire diminuée. Très bon état général.

Comme il persiste une très petite zone fluctuante contenant très peu de liquide, on décide de continuer le traitement.

OBSERVATION N° 5. — Mlle B...

Adénite cervicale gauche survenant en novembre 1937 après une pharyngite d'apparence banale chez une malade ayant présenté un mal de Pott qui a été greffé.

L'adénite est énorme, suppurée. On a l'impression d'une plage de pus dans toute la moitié latérale gauche du cou.

Trois ponctions sont pratiquées. Un prélèvement envoyé à l'Hôpital Pasteur revient avec la réponse : culture positive.

Inoculation au cobaye : positive.

On met la malade au traitement par le trimethoxy-dioxy-oxotritane à la dose de 2 puis 4 dragées par jour.

Fin décembre, la lésion est complètement guérie et il n'existe plus qu'une masse fibreuse. Les anciens orifices de ponction sont légèrement déprimés.

Au cours de ce premier mois de traitement la malade a engraisé de 1 kg. On décide de continuer le traitement en vue de consolider la guérison, malgré les protestations de la malade qui ne veut pas continuer à engraisser.

Revue en février, celle-ci nous apprend qu'elle a encore engraisé mais ne s'est pas pesée.

Excellent résultat local et général.

OBSERVATION N° 6. — J... Georgette, 14 ans.

Adénite cervicale droite.

Vue la première fois le 28 octobre 1937 : grosse masse à la partie latérale droite inférieure du cou.

Poids à 47 kg. 200.

Cuti-réaction très positive.

Mauvais état général. La numération globulaire indique 4.000.000 de globules rouges. Le lendemain, la fistule se produit.

On institue le traitement par le trimethoxy-dioxy-oxotritane le 4 novembre 1937.

3 dragées par jour et pommade localement.

Le traitement est bien supporté.

On revoit la malade le 21 février 1938. On note une importante diminution du volume de la masse. Il ne persiste qu'une petite crotelle et quelques petits ganglions le long du sterno-cléïdo-mastoïdien.

Excellent état général. Augmentation de poids.

Bon résultat général et local, mais en près de 4 mois.

OBSERVATION N° 7. — L... C... Monique, 12 ans.

Adénite cervicale apparue simultanément avec l'évolution d'une molaire ; celle-ci enlevée, l'adénite a persisté : ganglion cervical avec fluctuation.
Cuti-réaction très positive.
Poids 35 kg. 900.

On institue le traitement par le trimethoxy-dioxy-oxo-tritane en dragées le 8 juin 1937. Le 8 juillet on note une amélioration énorme, locale et générale avec retour de l'appétit.

Puis le 16 septembre, le bloc d'ensemble ayant complètement disparu, un ganglion secondaire se met à suppurer et malgré trois ponctions, il est impossible d'arrêter l'évolution et l'abcès s'ouvre le 14 décembre : évacuation en paquet d'étaupe, et est remplacé par une ulcération.

Le traitement chimiothérapique est maintenu, malgré une légère diarrhée.

Le 13 janvier 1938, l'ulcération est passée de 9×16 mm. à 5×15 mm. ; l'état local est bon, mais l'enfant est un peu déprimée.

Cette observation est une de celles qui nous montre l'acoutumance au produit qui a agi vite et bien au début, puis dont l'action a semblé se ralentir ensuite.

L'impression d'ensemble est cependant favorable car la masse multiganglionnaire du début est peut-être la plus importante par son volume qu'il nous ait été donné de voir.

OBSERVATION N° 8. — D... Lucette, 9 ans.

Adénite tuberculeuse de l'aîne gauche, de la grosseur d'un œuf, très adhérente à la peau et sur le point de se rompre.

La malade est vue en mai 1937.

On fait une ponction.

La cuti-réaction est positive.

Malgré la ponction, apparition d'une fistule en juin.

Le traitement par le trimethoxy-dioxy-tritane est institué dès le début à la dose de deux dragées par jour.

Le 28 juin, à la suite de la fistulation, on porte la dose à 4 dragées.

Un mois après, environ, la malade sort du service, très améliorée par le traitement, la lésion est complètement guérie.

L'état général est très amélioré. La malade a pris du poids.

Bon résultat.

OBSERVATION N° 9. — M... Paul, 9 ans.

Abcès froid d'origine calcanéenne droite, siégeant à la gouttière sous-calcanéenne interne, en avant du tendon d'Achille, non fistulisé.

Adénopathie aux régions inguinale et retro-crurale droites. Rien au creux poplité. Le malade est vu le 5 mai 1937 : il présente une douleur légère et de la claudication.

Cuti-réaction positive.

Mauvais état général : une numération globulaire montre 4.200.000 globules rouges. On met le malade au repos au lit et on le soumet à un traitement par le trimethoxy-dioxy-oxotritane à la dose de trois dragées par jour.

Le 25 mai 1937, soit 20 jours après, on note une diminution de moitié de l'abcès.

Le 15 juin 1937, l'amélioration continue.

Le 31 août 1937, toute trace d'abcès a disparu, l'empâtement de la région persiste ainsi qu'une légère adénopathie.

Le 28 septembre, même aspect local, très bon d'ailleurs et, surtout, état général excellent.

Impression favorable.

OBSERVATION N° 10. — C... Marie-Jeanne, 13 ans.

Abcès du creux poplité gauche apparu en janvier 1937, ouverture en mars 1937 à la partie postéro-supérieure du talon gauche.

On ne note pas d'adénopathie.

La cuti-réaction est positive. Le Bordet-Wassermann négatif.

Un prélèvement est envoyé à l'Hôpital Pasteur, réponse : culture positive, inoculation au cobaye positive.

On institue le traitement par le trimethoxy-dioxy-oxotritane à la dose de deux dragées par jour le 29 avril.

En août, on note une amélioration de l'état général, mais rien du point de vue local.

On porte la dose à quatre dragées par jour.

On revoit la malade en septembre 1937 : amélioration considérable, tant au point de vue général qu'au point de vue local : le gonflement est très diminué.

Cette observation est la plus typique à nos yeux quant à la notion du seuil : à la dose de deux dragées aucune amélioration locale, à la dose de quatre dragées, amélioration considérable.

OBSERVATION N° 11. — K... Emile, 13 ans.

Abcès froid de la région lombaire fistulisé.

Vu le 30 avril 1937.

La radiographie est négative en ce qui concerne les corps vertébraux.

La culture est positive, mais l'inoculation au cobaye n'a pas donné de résultat, le cobaye étant mort trop tôt d'une affection intercurrente.

On met le malade au traitement par le trimethoxy-dioxy-oxotritane le 12 mai : injection intra-veineuse tous les deux jours et le jour intercalaire traitement *per os*.

En octobre, on note une amélioration de l'état général, un état stationnaire de la fistulation, un abcès en voie nette de diminution.

L'augmentation de poids est de 3 kilogs.

Le 15 novembre, on interrompt le traitement par voie endo-veineuse et on donne 5 dragées par jour en association avec l'application locale de la pommade.

Le malade est revu le 18 octobre 1937, le 25 janvier 1938.

L'état local s'améliore lentement. La radiographie montre une lésion costale.

Excellent état général avec augmentation de poids. On décide de suspendre le traitement pour éviter l'accoutumance.

Le 22 février le malade revient consulter : depuis deux semaines qu'il a suspendu le traitement, il a perdu 600 grs.

On décide de reprendre le traitement à la dose de six dragées quotidiennes.

Observation en cours.

OBSERVATION N° 12. — D... Robert, 10 ans.

Abcès froid du cou, région sous-mastoïdienne gauche ; entré le 27 avril 1937 dans le service du Professeur OMBRÉDANNE.

La cuti-réaction est négative.

Un prélèvement est envoyé à l'Hôpital Pasteur. Réponse : culture négative.

Inoculation au cobaye négative.

Le Bordet-Wassermann négatif.

Etant donné le mauvais état général du malade, on décide d'instituer le traitement par le trimethoxy-dioxy-oxo-tritane.

Le poids est alors de 27 kg. 600.

On poursuit le traitement pendant la durée habituelle de trois mois.

Le 8 août 1937, date de la sortie de ce malade, le poids est de 31 kg. 600, soit une augmentation de 4 kilogs en trois mois et l'état général est excellent.

Impression favorable.

OBSERVATION N° 13. — L... Hélène, 4 ans.

Abcès froid thoracique fistulisé le 9 juin 1937.

La radiographie montre une image d'abcès froid thoracique à gauche de la ligne médiane antérieure.

La radiographie pulmonaire montre des hiles chargés.

La cuti-réaction est positive.

L'état général est médiocre. Une numération globulaire montre 4.000.000 de globules rouges.

Le poids est de 11 kg. 200.

On institue le traitement par le trimethoxy-dioxy-oxo-tritane.

Le 27 juin, l'abcès est réduit au volume d'un gros haricot ; la suppuration est tarie presque complètement.

Le 13 juillet, le résultat local est le même, l'état général est meilleur, le poids est à 12 kilos.

Le 22 octobre 1937, la fistulation est toujours tarie.

Le poids est à 12 kg. 600.

Au point de vue local, le résultat est excellent.

Au point de vue général, malgré l'augmentation de poids, il est moins bon que dans les autres cas traités.

OBSERVATION N° 14. — T... Achille.

Abcès froid thoracique gauche.

Malade ayant présenté une pleurésie sèche il y a 2 ans.

Poids 69 kilos (en léger amaigrissement).

Cuti-réaction positive.

Le 27 avril, une ponction ramène 100 cc. de pus épais.

Le 28 avril, une ponction ramène 180 cc. de pus épais.

Un prélèvement est envoyé à l'Hôpital Pasteur ; la réponse est : culture, positive ; inoculation au cobaye, positive.

Le 1^{re} mai, on institue un traitement par le trimethoxy-dioxy-oxotritane. Les premiers jours la température s'élève aux environs de 38°. Douleurs au niveau de l'abcès et augmentation du volume de celui-ci. (« Réaction focale »). Légère diarrhée.

Amaigrissement de 400 gr. en huit jours (« Phase négative »).

La deuxième semaine, la température et la diarrhée disparaissent, le malade reprend 350 gr., l'appétit est meilleur.

Le 19 mai, une ponction ramène 250 cc. de pus épais et grumeleux.

Le 28 mai, une ponction ramène 160 cc. de pus colore par du sang et peut-être par le trimethoxy-dioxy-oxotritane. Malheureusement, on ne peut faire rechercher par les chimistes si le produit s'est éliminé par cette voie.

Le 4 juin, une ponction ramène 100 cc. de pus.

Le 16 Juin, une ponction ramène 300 cc. de pus.

Le 25 juin, abcès moins gros.

Le 8 septembre, abcès en régression, on cesse le traitement, le malade a pris 1 kilogramme.

Le 28 septembre, le malade a reperdu 1 kilog à la suite de la cessation du traitement. Une ponction ramène 50 cc. de pus.

Le 13 octobre, l'état général ne s'est pas amélioré, l'abcès regrossit; on décide de reprendre le traitement.

Le 27 octobre 1937, le malade a cessé de maigrir, se sent mieux. Une ponction ramène 50 cc. de pus.

Le 15 novembre 1937 : ponction 250 cc. Bon état général.

Le 30 novembre 1937 : a grossi de 500 grammes.

Le 21 décembre : abcès fistulisé et vidé; fistule large, plaie de la dimension de la pièce de 20 frs.

Le 11 janvier 1938 : le malade est revu : la plaie a diminué d'étendue, dimension de la pièce de 10 frs. Le poids est augmenté de 500 grs.

Excellent état général.

Ce malade nous apporte également la notion de nécessité de traitement d'entretien.

OBSERVATION N° 15. — D... Paul, 12 ans.

Abcès froid thoracique de la partie latérale inférieure droite.

Ce malade est entré le 21 juin 1937 dans le service du Professeur OMBRÉDANNE. L'abcès est de la grosseur d'une orange, avec légère douleur à la pression et léger épaississement de la peau. Quelques petits ganglions dans l'aisselle.

La radiographie pulmonaire montre des hiles chargés, une tramite légère.

La cuti-réaction est positive.

Une ponction est pratiquée, un prélèvement est envoyé à l'Hôpital Pasteur, la réponse (réponse paradoxale comme dans l'observation N° 16) est : culture négative, inoculation au cobaye négative.

Le malade présente une autre localisation : pleurésie non ponctionnée.

L'état général est bon, l'appétit conservé, les selles sont normales. La température est à 38° environ.

Le poids est, le 20 juin, de 31 kg. 350.

Le 7 juillet, on met le malade à quatre dragées de trimethoxy-dioxy-oxotritane, traitement admirablement bien supporté.

Le 12 septembre, le poids est de 35 kgs.

Le malade sort du service le 20 septembre en excellent état.

On le revoit le 21 octobre 1937 et le 25 janvier 1938. Il pèse alors 41 kg. 330, soit en 6 mois une augmentation de poids de 10 kgs.

Nous le considérons comme guéri.

OBSERVATION N° 16. — P... Raymond, 14 ans.

Mal de Pott lombaire avec énorme abcès d'origine pottique.

Le début de la maladie remonte à octobre 1936.

Le malade entre dans le service du Professeur OMBRÉ-DANNE, le 22 avril 1937.

L'état général est très mauvais.

La cuti-réaction est positive.

La radiographie de face montre l'écrasement des interli-gnes L3-L4-L5. Les lésions destructives dominent au niveau des vertèbres.

La radiographie de profil montre l'écrasement de L3 et L4.

Une numération globulaire montre 4.080.000 globules rouges.

Une ponction est pratiquée et un prélèvement envoyé à l'Hôpital Pasteur, le 29 avril 1937.

La réponse est : culture négative; inoculation au cobaye, négative. (On est en présence des réactions paradoxales signalées plus haut.)

Le traitement par le trimethoxy-dioxy-oxotritane est alors institué par injections intraveineuses et dragées.

Il est pénible au début : diarrhée, vomissements, céphalée.

La cessation du traitement n'amenant pas la cessation de ces troubles, on décide de le continuer.

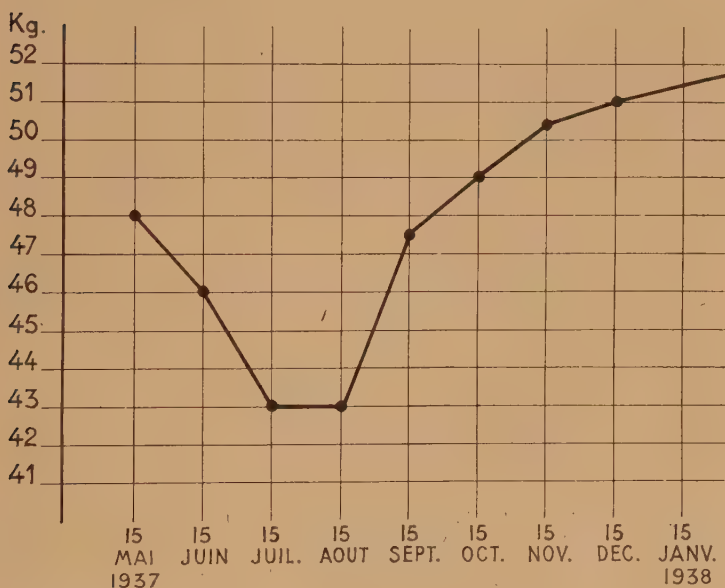
Le 16 juillet, nouvel examen à l'Hôpital Pasteur; le malade est alors mieux et cependant, réaction paradoxale toujours, la réponse est alors : culture : positive, inoculation au cobaye : positive.

On continue le traitement et le malade ayant fait un énorme abcès de la gaine du psoas, on procède à trois ponc-

tions qui retirent successivement 250 cc., 250 cc. et 300 cc.

Le malade part à Odeïllo le 16 janvier 1938 avec un état général satisfaisant et donne une impression très favorable, tant localement qu'au point de vue général.

Nous donnons ci-dessous sa courbe de poids pendant son séjour dans le service, car elle montre mieux que toute autre l'existence de cette phase que le Professeur agrégé. SAILER appelle phase « négative » ou de résistance au traitement avec aggravation des signes :



Il est curieux de noter la négativité des réponses de laboratoire à la phase d'abcès s'aggravant et la positivité de ses réactions apparaissant seulement lors de la phase d'amélioration. C'est ce que nous désignons sous le nom de réactions paradoxales. Et cependant, la rigueur scientifique employée dans ces examens et que nous avons exposée plus haut, ne permet pas de douter des réponses. Il y a là un autre problème de pathologie générale qui se pose à nos yeux.

OBSERVATION N° 17. — N... René, 8 ans.

Ostéite de la branche ischio-pubienne gauche.

Douleurs spontanées, intermittentes dans le genou gauche et la hanche gauche, limitation absolue des mouvements installée en 6 mois.

Adénopathie inguinale.

Radiographie locale : en avril 1936 : érosion nette de la branche descendante du pubis avec zone floue.

En juin 1936 : caverne nette et limitée de cette branche.

Radiographie pulmonaire : ombres bilatérales, surtout à gauche.

Poids : 22 kg. 100.

En mai 1937, on soumet les malade au traitement par le trimethoxy-dioxy-oxotritane; au début légère diarrhée.

En septembre : la diarrhée a disparu.

Bon état général.

En octobre, augmentation de poids : pèse actuellement 27 kilogs.

En février 1938 : ne souffre plus.

Amélioration considérable de l'état général avec forte augmentation de poids : pèse actuellement 31 kilogs.

On décide d'arrêter le traitement.

Excellent résultat au point de vue de l'état général.

OBSERVATION N° 18. — M..., 13 ans.

Ostéite du maxillaire inférieur fistulisée depuis le mois d'avril 1938, chez un malade qui présente par ailleurs un spina-ventosa du coude.

Vu le 14 avril 1937. On le soumet au traitement par le trimethoxy-dioxy-oxotritane, à la dose de 4 dragées par jour.

Le 29 avril, soit après 15 jours de traitement seulement, la fistule maxillaire qui suppurait depuis un an ne suppure presque plus. Au niveau du coude on note une légère réaction focale, gonflement, etc...

Le 1^{er} juillet : la fistule maxillaire est tarie. Le coude est en excellente voie.

Le 8 octobre : excellent état général et local. On décide de suspendre le traitement.

En janvier 1938 : 2 fistules apparaissent au coude. On décide de reprendre le traitement.

Cette observation fait apparaître, elle aussi, la nécessité du traitement d'entretien.

OBSERVATION N° 19. — A... Huguette, 3 ans.

Spina ventosa de l'extrémité inférieure de l'humérus.

La petite malade est vue pour la première fois au début du mois de janvier 1938. Un énorme abcès interne sur le point de fistuler. Une radiographie donne le diagnostic et une cuti-réaction pratiquée s'avère très positive.

Une ponction opérée le 4 janvier permet d'envoyer un prélèvement à l'Hôpital Pasteur.

La réponse est : examen direct, positif; culture, positive; inoculation au cobaye, positive.

Malgré 2 ponctions en janvier et le plâtre, en mettant la petite malade à quatre dragées par jour de trimethoxy-dioxy-oxotritane, la généralisation se produit. Mais en quelques jours, la fistule ne donne presque plus.

Cette observation est trop récente pour donner un résultat, mais déjà il nous est possible de dire que le traitement est bien supporté, l'état général amélioré et que l'on a une impression de rapidité d'évolution locale favorable.

OBSERVATION N° 20. — M... Violette, 5 ans.

Spina ventosa de la première phalange de l'index gauche.

de la deuxième phalange du médius gauche;

de la première phalange de l'auriculaire gauche. Vue le 24 avril 1937.

La petite malade présentait de la chaleur locale avec tuméfaction sans limitation des mouvements ni atrophie musculaire.

Au niveau de l'index, abcès avec fistules multiples.

La radiographie ne montre rien au niveau du médius, mais montre une destruction partielle de la première phalange de l'index et de la première phalange de l'auriculaire.

La radiographie pulmonaire montre une bacillosé bilatérale.

On met la malade à deux dragées par jour de trimethoxy-dioxy-oxotritane.

Le poids est de 14 kg. 800 le 26 avril;
14 kg. 700 le 26 avril;
14 kg. 800 le 11 mai;
14 kg. 680 le 24 mai;
14 kg. 500 le 3 juin;
14 kg. 900 le 8 juillet;
15 kg. 300 le 15 octobre.

A cette date on a l'impression que l'on a dépassé la phase « négative » et que la malade réagit au traitement.

Localement, grosse amélioration.

Etat général très satisfaisant.

Bonne évolution.

OBSERVATION N° 21. — D... Mireille.

Arthrite tibio-tarsienne tuberculeuse.

La malade est vue pour la première fois en février 1937 : les mouvements sont très douloureux, la région péri-malléolaire est tuméfiée. L'atrophie musculaire est intense. On note la présence d'un énorme ganglion iliaque. Mauvais état général.

On institue le traitement par le trimethoxy-dioxy-oxotritane.

Le traitement est bien supporté.

En juillet, soit six mois plus tard, après deux séries de traitement, la tuméfaction péri-malléolaire a disparu totalement, mais il persiste de l'atrophie, le ganglion n'a pas disparu, l'état général est toujours mauvais.

En octobre, l'état local est très amélioré; par contre, et contrairement à ce que nous notons dans les autres observations, l'état général, bien que moins mauvais, reste médiocre.

Résultat moyen.

OBSERVATION N° 22. — M... Guy, 10 ans.

Arthrite tuberculeuse de la tibio-tarsienne droite apparue en octobre 1936 environ. Malade vu pour la première fois en décembre 1936. Revu en octobre 1937.

Limitation des mouvements.

Adénopathie inguinale.

Larges plaies ulcérées à droite et à gauche au-dessus de la tibio-tarsienne. Plâtre.

On soumet alors le malade au traitement adjuvant par le trimethoxy-dioxy-oxotritane à la dose de trois dragées par jour.

On revoit le malade le 22 novembre 1937. Amélioration de l'état local. Augmentation de poids de 2 kilogs.

Excellent état général.

OBSERVATION N° 23. — B... Guy, 7 ans.

Coxalgie droite.

Le petit malade entre dans le service du Professeur OMBRÉDANNE, le 28 avril 1937, avec des signes cliniques nets de coxalgie.

Une radiographie montre une destruction de la partie inféro-interne de la tête fémorale et de la partie correspondante du cotyle.

Une radiographie pulmonaire montre une tuberculose pulmonaire bilatérale.

Etat général très médiocre.

Une numération globulaire donne 4.000.000 de globules rouges, 12.000 leucocytes.

On met le malade en extension continue plâtrée des deux membres inférieurs et on le soumet au traitement par le trimethoxy-dioxy-oxotritane. Il quitte le service pour Berck le 15 mai et l'on a l'impression que son état général est en amélioration notable.

OBSERVATION N° 24. — B... Florent, 2 ans.

Tumeur blanche du genou.

Entré dans le service du Professeur OMBRÉDANNE le 13 octobre 1937. Diagnostic clinique et radiologique indiscutables.

Cuti-réaction positive.

On ajoute au traitement orthopédique un traitement par le trimethoxy-dioxy-oxotritane. Le petit malade quitte le service pour Brevannes le 10 janvier 1937 avec un état général amélioré et une augmentation de poids notable.

Impression favorable.

OBSERVATION N° 25. — G... Jean, 5 ans.

Coxalgie gauche avec limitation des mouvements et ganglions inguinaux bilatéraux.

L'enfant est examiné le 24 mars 1937, lors de son entrée dans le service du Professeur OMBRÉDANNE, le diagnostic clinique est net.

La radiographie montre une destruction de la partie inférieure du cotyle gauche.

La radiographie pulmonaire montre des ombres bilatérales.

La cuti-réaction est très positive.

On institue un traitement orthopédique par extension des membres inférieurs et l'on soumet le petit malade au trimethoxy-dioxy-oxotritane en dragées.

Le 27 novembre 1937, lorsque l'enfant quitte le service, on note un excellent état général et l'impression est favorable quant à l'évolution de la maladie.

OBSERVATION N° 26. — S... Christian, 11 ans.

Tumeur blanche du genou.

Entré dans le service du Professeur OMBRÉDANNE le 13 juillet 1937.

Le diagnostic radiologique confirme le diagnostic clinique.

On ajoute au traitement orthopédique un traitement par le trimethoxy-dioxy-oxotritane en dragées.

Poids, le 27 juillet 1937 : 26 kilogs (avec le plâtre).

Le malade quitte le service le 11 décembre 1937.

Poids, le 7 décembre 1937 : 30 kilogs (avec le plâtre).

Donc, excellent résultat sur l'état général.

OBSERVATION N° 27. — C... Renée, 14 ans.

Coxalgie gauche.

Opérée en mars 1936 pour abcès froid de la crête iliaque avec fistule. Des examens radiographiques pratiqués ultérieurement ont montré une coxalgie.

Vue en avril 1937 : diagnostic radiologique; coxalgie avec pénétration de la tête fémorale, forme grave.

On fait un plâtre et on met la malade au traitement par le trimethoxy-dioxy-oxotritane en dragées.

Nous n'avons pas revu la petite malade, qui est à la campagne, mais sa mère nous a dit que le médecin de la région la considérait en excellente voie de guérison. L'état général est excellent.

En somme, il semble qu'il s'agisse d'un bon résultat, tout au moins général.

OBSERVATION N° 28. — R... Armand, 3 ans.

Tumeur blanche du genou gauche ayant débuté en juin 1937, à la suite d'un traumatisme.

Vu en novembre 1937.

Diagnostic clinique et radiologique certain.

Cuti-réaction positive.

Mis le 1^{er} décembre 1937 au traitement par dragées de trimethoxy-dioxy-oxotritane, traitement bien supporté. Trop récent pour en tirer des conclusions, mais déjà amélioration de l'état général.

OBSERVATION N° 29. — G... Guy, 5 ans.

Tumeur blanche du genou droit.

Ce petit malade entre le 24 mars 1937 dans le service du Professeur OMBRÉDANNE, il présente une boiterie du côté droit, des douleurs spontanées du genou, une adénopathie inguino-crurale.

L'articulation est chaude et tuméfiée.

Il y a une limitation nette des mouvements avec atrophie musculaire.

La radiographie montre un flou accentué de l'épiphyse.

La cuti-réaction est positive.

L'état général est mauvais.

Le poids est de 14 kg. 600. L'appétit est médiocre, sinon nul.

Une numération globulaire montre que le nombre des globules rouges est abaissé à 3.940.000. A côté du traitement orthopédique, on institue traitement par le trimethoxy-dioxy-oxotritane.

Le traitement est bien supporté.

Le 13 juillet, le poids est de 16 kg. 600, soit deux kilogs d'augmentation, l'appétit est revenu.

L'enfant quitte l'hôpital le 8 août 1937, en excellent état général.

Impression favorable.

OBSERVATION N° 30. — L... Michelle, 7 ans.

Tumeur blanche du genou droit remontant à 2 ans.

Genou chaud et douloureux à la fatigue, pas de ganglions.

En outre, tubercules verruqueux, gros comme des framboises, sur le genou gauche, le coude gauche et le talon droit, confirmés par le Docteur TIXIER.

Cuti-réaction positive.

La radiographie, en octobre 1936, ne montre rien.

Le 25 mars 1937, le genou est chaud, gros et œdémateux; les mouvements sont limités.

L'état général est mauvais, le poids est de 18 kilogs.

On met la malade au traitement par le trimethoxy-dioxy-oxotritane per os et on revoit l'enfant de 15 en 15 jours.

Le 25 avril, l'enfant est plus gaie, mange bien, souffre beaucoup moins.

Les tubercules verruqueux sont tombés totalement; à leur base existe une zone craquelée comme à la suite des traitements d'ablation utilisés par les dermatologistes.

Le 14 mai on arrête le traitement, car une diarrhée assez forte est apparue. On le reprend 8 jours après.

Le 28 octobre et le 2 décembre, on revoit l'enfant : le genou est sec, l'état général bon.

Le 6 janvier 1938. Le résultat est toujours excellent. Le poids est à 22 kilogs (augmentation de 4 kilogs en 8 mois).

Impression très favorable.

OBSERVATION N° 31. — L... Edmond, 6 ans.

Tumeur blanche du genou gauche.

Cet enfant est tombé, le 1^{er} mai 1935, sur le genou gauche; deux mois après on dût le faire cesser de marcher, le genou douloureux étant très augmenté de volume.

On note alors du choc rotulien et un creux poplité empâté.

Diagnostic clinique et radiologique faciles.

Cuti-réaction positive.

Plâtres le 20 juillet 1935, le 27 octobre 1935, le 27 février 1936, en juillet 1937.

En mars 1937 : abcès fistulisé à la face externe de la cuisse.

Le 1^{er} avril 1937, on institue le traitement au triméthoxy-dioxy-oxotritane per os. Pas de diarrhée, mais réaction focale; vers le 12^e jour, le genou augmente de volume, la fistule donne un peu plus que d'habitude.

Le 18 mai 1937, la fistule donne beaucoup moins.

Excellent état général.

Augmentation de poids de 1 kg. en six semaines.

Le 13 octobre 1937, la fistule est fermée.

Encore un peu d'empâtement.

Excellent état général.

Le 18 janvier 1938, le genou est froid.

La fistule est fermée.

Encore un ganglion rétro-crural.

Petits mouvements de flexion-extension.

Excellent état général.

Impression très favorable.

OBSERVATION N 32. — L... Gérard, 4 ans 1/2. (Observation du D^r LANCE.)

Tumeur blanche du poignet.

Depuis octobre 1936 se plaignait du poignet gauche si on lui prenait la main et la serrait.

Un an après, au début d'octobre 1937, on découvre une « boule » sur le dos du poignet et à partir de ce moment il n'en souffre plus, mais cependant se sert de sa main le moins possible.

Vers le 29 octobre 1937, on constate la présence d'un abcès froid de la grosseur d'une grosse noisette sur le dos du poignet, au niveau de la partie moyenne de la 2^e rangée du carpe. La pression est douloureuse autour, le poignet est tiède, atrophie musculaire de l'avant-bras. Le ganglion épitrochléen est perceptible, pas de ganglions axillaires.

Une radiographie récente montre que tous les os du poignet ont un aspect flou, en particulier le grand os et l'os crochu englobés dans des masses fongueuses. L'abcès est nettement visible sur la radio de profil.

Mise en gouttière plâtrée, le 2 novembre 1937 et institution du traitement par le trimethoxy-dioxy-oxotritane, à raison de une, puis deux, puis trois dragées par jour. Aucun trouble n'a été noté.

L'enfant est revu le 18 novembre et le 6 décembre. Ce jour-là on trouve un gonflement circulaire en bracelet du poignet qui est chaud, l'abcès a diminué à sa surface, la peau se ride. Le ganglion épitrochléen a plutôt augmenté.

Le 10 janvier 1938, le poignet est moins gros, moins chaud, le ganglion épitrochléen diminué, l'abcès a disparu.

Le 24 janvier, plus de trace d'abcès.

Une radiographie montre que le contour des os du carpe est devenu net, s'est éclairci. Les lésions destructives sont limitées à la partie proximale de l'os crochu, dont l'ulcération est maintenant nette, mais semble limitée de manière précise.

La radiographie de profil montre une disparition presque complète de la saillie dorsale formée par les fongosités.

Le traitement, qui avait été interrompu 15 jours, est repris.

Nous donnons ci-après les deux radiographies face et profil, avant et après le traitement, radiographies particulièrement démonstratives.

OBSERVATION N° 33. — L... Urban, 8 ans. (Observation du D^r LANCE.)

Tumeur blanche tibio-tarsienne.

Enfant venu à la consultation d'orthopédie de l'Hôpital des Enfants-Malades, le 22 février 1932. A la suite d'une chute faite fin décembre, il a ressenti une douleur à la cheville gauche qui enfle. Repos au lit. Compression. Il reprend la marche et en février le gonflement et la boiterie réapparaissent.

L'examen montre une limitation des mouvements de la tibio-tarsienne, une tuméfaction de celle-ci en avant comme en arrière, une adénopathie du creux poplité. La radiographie confirme un début de tumeur blanche tibio-tarsienne à point de départ astragalien.

Immobilisation plâtrée. Demande pour Berck.

L'enfant part à Berck en avril 1934 et y séjourne jusqu'en août 1935. Il y a subi une astragalectomie dans le courant de 1934.

Il revient aux Enfants-Malades le 22 janvier 1936.

On trouve un pied en bonne attitude avec de légers mouvements d'extension et de flexion au niveau du cou-de-pied et de légers mouvements de bascule du calcaneum en dedans et en dehors. La médio-tarsienne est libre. Bon résultat fonctionnel. La radiographie montre que le pilon tibial est bien

appuyé, appui sus-sustantaculaire. Il persiste un petit fragment d'astragale en avant du tibia, décalcification encore assez marquée des os du pied.

Le raccourcissement atteint 2 cm. 1/2. L'enfant marchera avec un soulier à semelle soulevée de 2 centimètres.

Il est revu en février, mai et novembre 1936, sans changement notable.

En octobre 1937, des douleurs apparaissent ainsi que de la contracture qui immobilise le pied en talus valgus. L'atrophie du membre a augmenté. Le 8 novembre on constate la présence, sous la cicatrice opératoire, juste en avant de la malléole externe, d'une masse de fongosités déjà ramollies au centre, abcès froid manifeste en formation.

Une radiographie ne montre pas de nouvelles destructions osseuses, mais une décalcification notable des os.

A partir du 8 novembre 1937, l'enfant est mis au repos, le pied dans une gouttière plâtrée et au trimethoxy-dioxy-oxotritane à raison de une dragée les premiers jours, puis deux par jour. Aucune réaction.

Il est revenu le 22 novembre avec une amélioration évidente. La tuméfaction formée par l'abcès a un aspect très particulier : les tissus sont comme ratatinés, flasques.

Il est revu le 22 décembre : l'abcès est encore plus flasque, on a l'impression d'une poche qui contiendrait quelques gouttes de sérosité.

Le 24 janvier 1938, aspect excellent : toute trace d'abcès disparu. Le pied a repris sa souplesse.

On supprime la gouttière plâtrée et on interrompt le traitement.

Le 16 février 1938 : le pied est sec, froid, mobile.

On fait recommencer la marche.

OBSERVATION N° 34. — C... André.

Ostéomyélite bacillaire de l'extrémité inférieure du fémur droit, avec atteinte de l'articulation du genou, ayant débuté en septembre 1936.

Vu pour la première fois en mai 1936. On ponctionne à cette époque un abcès.

Revu le 15 juin 1937 avec abcès fistulisé à la partie antéro-interne du genou.

On met le malade au traitement par le trimethoxy-dioxy-oxotritane, à la dose de trois dragées par jour, puis une semaine après de cinq dragées par jour.

Le début du traitement s'accompagne d'un peu de diarrhée qui cesse d'elle-même. On revoit le malade le 27 juillet. Il dit avoir engraisé mais ne s'est pas pesé. La fistule est fermée, le genou est sec, le malade marche bien et présente un bon état général.

Pour consolider la guérison, on décide de continuer le traitement pendant les vacances.

On revoit le malade le 13 octobre 1937 : il a engraisé de 3 kilogs en 3 mois. Excellent état.

On arrête le traitement.

Nous avons revu le malade récemment. On peut considérer le résultat comme extrêmement favorable.

OBSERVATION N° 35. — G... Odette.

Ulcération tuberculeuse face latérale externe de 2° orteil, succédant à un abcès froid, orteil énorme.

Cuti-réaction positive.

Mauvais état général. L'enfant ne joue pas, ne mange pas.

Le 4 juin 1937, on institue le traitement de 4 dragées quotidiennes de trimethoxy-dioxy-oxotritane.

Le 11 juin, l'appétit revient légèrement, l'ulcération du pied se réduit à un minuscule pertuis qui ne donne plus.

Le 24 juin, l'enfant présente un excellent état général et local. Elle joue. La lésion de l'orteil est sèche.

Le 13 octobre, on revoit l'enfant : la lésion est limitée à une cicatrice blanche, à peine visible.

L'augmentation de poids est de 4 kilogs en 4 mois.

Excellent résultat.

OBSÉRVATION N° 36. — S... Claude, 3 ans.

Lésion tuberculeuse de la paupière.

Petit malade opéré en 1936 par le Docteur FÈVRE, pour un spina ventosa du pied droit. Actuellement guéri.

Revient le 28 juillet 1937 parce qu'il présente depuis un mois une sorte de kyste de la paupière inférieure droite, lésion considérée comme staphylococcique par les ophtalmologistes et incisée.

La cicatrisation ne s'est pas effectuée.

Il persiste une surface grande comme une lentille, creuse, à fond jaunâtre, à bord induré. Cette lésion colle sur l'os. Celui-ci, examiné radiologiquement, ne montre qu'une opacité un peu plus grande du sinus maxillaire de ce côté.

On note une adénopathie cervicale droite.

Le diagnostic est donc lésion tuberculeuse, secondairement infectée au début.

On institue un traitement de deux dragées par jour de trimethoxy-dioxy-oxotritane, dose que l'on porte bientôt à quatre dragées.

En octobre 1937, l'enfant a engraisé de 500 grammes et la lésion est guérie. Il subsiste seul un léger ectropion de la paupière inférieure.

En somme excellent résultat tant local que général

OBSÉRVATION N° 37. — B... Geneviève, 7 ans.

Péritonite... à pneumocoques.

Cette petite malade présentait depuis plusieurs mois les signes d'une péritonite à pneumocoques diagnostiquée par le D^r LEVESQUE, le D^r BERMAN et le D^r FÈVRE.

La masse correspondant à cette péritonite, après avoir semblé vouloir aller vers l'ombilic, puis vers le bassin, s'était en partie résorbée mais persistait en donnant une température oscillante, de la diarrhée intermittente et une cachexie progressive avec un amaigrissement formidable.

Finalement, malgré deux cuti-réactions négatives, on décida un jour, ne sachant plus que faire, un traitement

par le trimethoxy-dioxy-oxotritane. On eut la surprise de voir immédiatement la température rester stationnaire, ne dépassant plus 38°; l'enfant reprendre de l'appétit et guérir totalement en quelques semaines.

Actuellement, l'enfant est transformée et méconnaissable. Elle est redevenue complètement normale.

Cette observation est un point d'interrogation qui reste suspendu devant la spécificité du trimethoxy-dioxy-oxotritane.

L'action thérapeutique du produit semble à nos yeux avoir joué, car une simple coïncidence est difficile à admettre.

INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS

Les résultats de ces observations sur le traitement des tuberculoses chirurgicales par le trimethoxy-dioxy-oxotritane sont, dans l'ensemble, bons et laissent à penser que si l'expérimentation que nous avons faite avait porté sur un laps de temps plus long, ils seraient encore meilleurs.

Tels quels, ils offrent à notre esprit un certain nombre de considérations importantes que nous allons essayer de dégager avant de conclure :

Action du produit sur l'état général.

Dans tous les cas observés, sauf un, nous avons été frappés par l'action remarquable du produit sur l'état général qui devient rapidement très bon, même s'il était mauvais au départ.

L'augmentation de poids a été la règle et, dans certains cas, a été presque invraisemblable : certaines jeunes femmes (nous avons signalé le cas dans une de nos observations) se refusent ou tout au moins protestent lorsqu'on veut les soumettre à une deuxième cure de consolidation dans la crainte où elles sont de reprendre quelques kilogs de poids au cours de cette cure.

Par contre, dans deux cas nous avons vu, à la cessation du traitement, une chute de poids nette qui a cessé à la reprise des dragées, ce qui a été pour nous une raison de plus d'envisager dans l'emploi du trimethoxy-dioxy-oxotritane la *nécessité d'un traitement d'entretien* qui s'avère aussi indiqué que dans la chimiothérapie de la syphilis, si l'on veut voir le processus de guérison évoluer normalement et complètement.

A cette notion s'ajoute celle de la nécessité qu'il y a à augmenter parfois les doses chez un même malade au cours du traitement, même lorsqu'on pense avoir dépassé le « seuil » que présente le patient au produit, ce seuil pouvant s'élever du fait de l'accoutumance.

Notion de réaction focale.

Souvent nous avons observé au début du traitement une exacerbation des signes au niveau du foyer, réaction focale qui a d'ailleurs toujours été le signe prémonitoire d'une évolution favorable avec pronostic de guérison rapide.

Au niveau d'une adénite, la masse ganglionnaire devient plus grosse, plus fluctuante, semble prête à se rompre, puis les signes s'amendent petit à petit et l'on assiste au processus de guérison.

Au milieu d'une articulation, celle-ci devient plus chaude, plus rouge, plus augmentée de volume, la température s'élève légèrement, puis ici encore ces signes s'effacent et sont suivis d'une action favorable du traitement.

Cette réaction focale s'est manifestée dans un dixième des cas environ.

Nous pensons qu'il s'agit peut-être là d'une réaction voisine de la réaction d'Herxheimer dans le traitement chimiothérapique de la syphilis par les arsénobenzènes.

Dans quelques cas, nous avons observé, précédant le stade de la réaction focale, ce que le Professeur agrégé SAILER appelle la « phase négative ». Le sujet semble, au début, ne pas réagir ou réagir mal au produit, puis cette phase cesse et l'action thérapeutique se manifeste alors. Notre observation N° 16 est la plus typique à cet égard.

Nécessité du cycle.

Nous avons été frappés, surtout en ce qui concerne les tuberculoses ostéo-articulaires, par la nécessité d'évolution de la maladie qui, malgré la réduction du temps de cette évolution, conserve toujours le même cycle.

Toute tuberculose ostéo-articulaire évolue en plusieurs phases :

- Une phase initiale avec décalcification et signes d'arthrite;
- Une phase d'état avec empâtement, souvent abcès et modifications osseuses, destructives ;
- Une phase de guérison avec recalcification et sécheresse de l'articulation.

Or, le trimethoxy-dioxy-oxotritane n'arrête pas l'évolution des lésions osseuses. Si nous voyons le malade à la période de début, nous ne pouvons pas

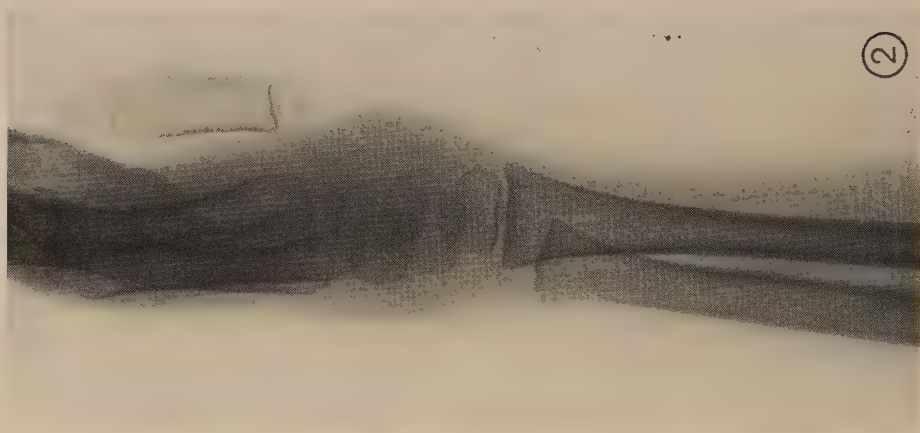
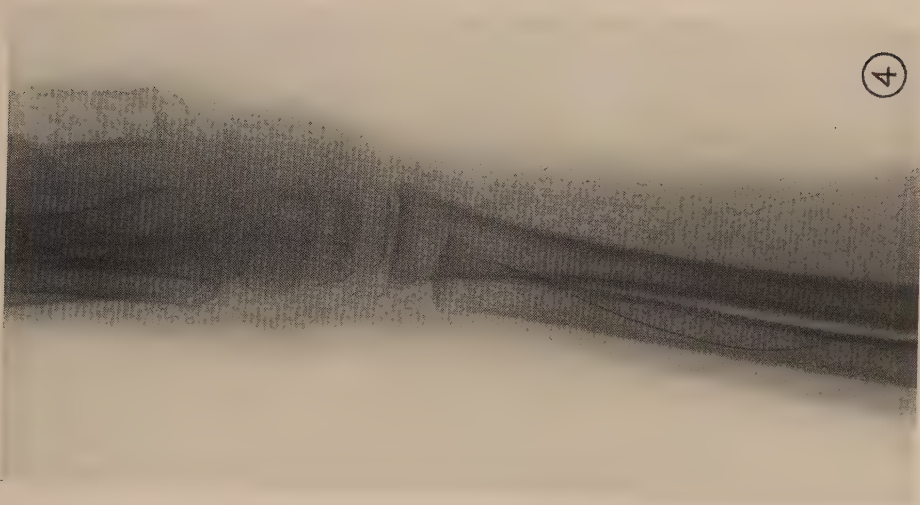


Fig. 1 et 2. — Radiographies face et profil du poignet, avant le traitement (observation n° 32).



3



4

Fig. 3 et 4. — Radiographies face et profil du poignet, après le traitement (observation n° 32).

empêcher l'évolution de la seconde phase. Nous verrons radiologiquement certaines destructions succéder à la décalcification. Mais nous verrons plus rapidement apparaître la recalcification terminale. Le cycle aura été plus rapidement parcouru, la guérison plus vite obtenue.

De même, dans une adénite tuberculeuse, nous verrons les diverses phases de début, de ramollissement, souvent d'abcès. A ce moment, tantôt les abcès se résorbent spontanément, tantôt il faudra les ponctionner. L'évolution est rapide grâce au trimethoxy-dioxy-oxotritane, mais celui-ci n'empêche même pas toujours l'évolution jusqu'à la fistulisation. Par contre, la fistule, si elle se produit, se ferme rapidement et la cicatrice sera bonne, bien différente des disgracieuses cicatrices habituelles des adénites fistulisées.

Spécificité du produit.

La spécificité du trimethoxy-dioxy-oxotritane vis-à-vis de l'agent de la tuberculose est admise par le Professeur agrégé SAILER.

Notre observation N° 37, sur la guérison rapide obtenue avec ce produit chez une malade atteinte d'une péritonite à pneumocoques très vraisemblable évoluant depuis longtemps, nous permet de poser néanmoins un point d'interrogation devant cette question.

Adjuvants du traitement.

Nous avons déjà attiré l'attention au début de ce travail sur le fait que le traitement par le trimethoxy-dioxy-oxotritane ne dispensait pas d'interventions chirurgicales banales.

De même, il est bon d'y adjoindre un traitement diététique et physiothérapique autant que faire se peut.

Nous avons été frappés par le fait que les petits malades de salle donnaient des résultats infiniment moins bons que les malades de la consultation externe ou que les malades de ville.

Cela tient à notre sens à ce que en plus de la tristesse inhérente aux salles de chroniques et qui joue sur le psychisme des malades, il y a lieu de tenir compte du régime insuffisamment vitaminé, et de la carence en air et en soleil que supportent les malades de salle. Actuellement, dans le service du Professeur OMBRÉDANNE, on procède à des essais avec régime vitaminé. Cela nous conduit à la notion que le traitement par le trimethoxy-dioxy-oxotritane doit s'adjoindre pour être particulièrement actif : le traitement chirurgical ou orthopédique, un régime reconstituant et vitaminé, un séjour en milieu aéré avec irradiations par les rayons ultra-violets solaires ou artificiels.

CONCLUSIONS

Le traitement des tuberculoses chirurgicales par le trimethoxy-dioxy-oxotritane est un traitement nouveau, utilisant un produit chimique nouveau, dont l'expérimentation a donné des résultats favorables.

Notre expérimentation, bien que menée avec une extrême circonspection, sur un nombre limité de malades et pendant un laps de temps n'excédant pas dix mois, nous permet cependant d'énoncer les conclusions suivantes :

A) Aux doses thérapeutiques que nous avons employées, le produit ne présente pas de toxicité.

B) Si nous nous référons au nombre total de malades que nous avons traités et aux résultats que nous avons obtenus, nous pouvons dire que les résultats d'ensemble sont favorables.

C) Les résultats locaux sont également favorables:

- l'évolution du cycle des tuberculoses ostéo-articulaires ou ganglionnaires n'est pas supprimée, mais raccourcie avec d'heureux résultats sur les différentes étapes de la tuberculose,
- les lésions œdémateuses disparaissent,

- les abcès souvent se sèchent sans se fistuler;
- les fistules se tarissent rapidement,
- les cicatrices sont meilleures que les cicatrices habituellement laissées par les suppurations bacillaires,
- certaines tuberculoses osseuses costales ont guéri sans intervention.

D) Les résultats sur l'état général des malades sont souvent surprenants : Dans l'ensemble, les malades engraisent dans des proportions très notables. Certains malades ayant pris du poids avec le traitement, ont cessé celui-ci et se sont remis à maigrir. La reprise du traitement a entraîné la reprise du poids.

E) Dans un dixième des cas environ, une action locale se produit au début du traitement : exacerbation légère de tous les signes : c'est une « réaction focale » suivie d'ailleurs d'une évolution favorable et qui tend à prouver la spécificité du produit vis-à-vis de l'agent de la tuberculose, spécificité que l'une de nos observations ne nous permet cependant pas d'admettre sans réserves : une péritonite à pneumocoques ayant guéri à la suite du traitement par le trimethoxy-dioxy-oxotritane, alors qu'elle évoluait depuis longtemps.

F) Dans un dixième des cas environ, le début du traitement est marqué par une « phase négative » au cours de laquelle le sujet ne semble pas réagir au produit, ou même y réagir mal, phase qui est rapidement suivie ensuite d'une amélioration.

G) Certains malades nous ont semblé présenter un « seuil » vis-à-vis du produit, « seuil » qu'il était nécessaire de dépasser pour constater une action thérapeutique. Cette notion du « seuil » nous a amenés à tâter la susceptibilité de chacun de nos malades afin de leur prescrire une dose active.

H) D'autres malades ont présenté une « accoutumance » au produit et après un excellent départ on a noté chez eux un arrêt de l'amélioration, d'où nécessité d'arrêts dans les traitements avec reprises.

I) Par ailleurs, la nécessité de cures d'entretien s'avère dans cette thérapeutique aussi impérieuse que dans celle de la syphilis si l'on veut arriver à un résultat parfait.

D'après les essais que nous avons faits, nous pensons que ceux-ci doivent être continués-et que sans rien abandonner des anciens traitements, nous avons un moyen de combat nouveau et efficace à notre disposition dans le traitement des tuberculoses chirurgicales. Nous ne devons pas oublier qu'il ne faut pas s'attendre, dans le traitement d'affections essentiellement chroniques, à une guérison immédiate, mais simplement à une réduction plus ou moins grande du temps d'évolution et à un pronostic meilleur.

Nous ne devons pas oublier également que la plus grande sagesse doit présider à l'emploi de ce produit nouveau dans la crainte de réactions focales importantes. C'est ce qui nous a fait considérer, peut-être à tort, comme une contre-indication, les tuberculoses laryngées et pulmonaires.

Nous espérons qu'en continuant à étudier cette thérapeutique nouvelle au triple point de vue pharmacologique, physiologique et clinique, on pourra peut-être éclairer un jour proche d'une lueur nouvelle, l'une des pages les plus sombres de la pathologie.

VU :

Le Doyen,

TIFFENEAU.

VU :

Le Président,

OMBRÉDANNE.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur de l'Académie de Paris :

ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

Professeur agrégé Charles SAILER : *Nouveau traitement chimiothérapique des tuberculoses chirurgicales* (Conférence faite devant l'Association des médecins de Budapest, le 30 avril 1937).

Cette référence bibliographique est la seule se rapportant à ce sujet nouveau.

